

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Direktor: Professor Dr. R. Frey)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN VON PHENOL NACH INTRATHEKALER APPLIKATION BEI DER KATZE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Albert Pietsch aus Ober-Roden
Mainz 1974

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
(Direktor: Professor Dr. R. Frey)
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN VON PHENOL NACH INTRATHEKALER
APPLIKATION BEI DER KATZE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

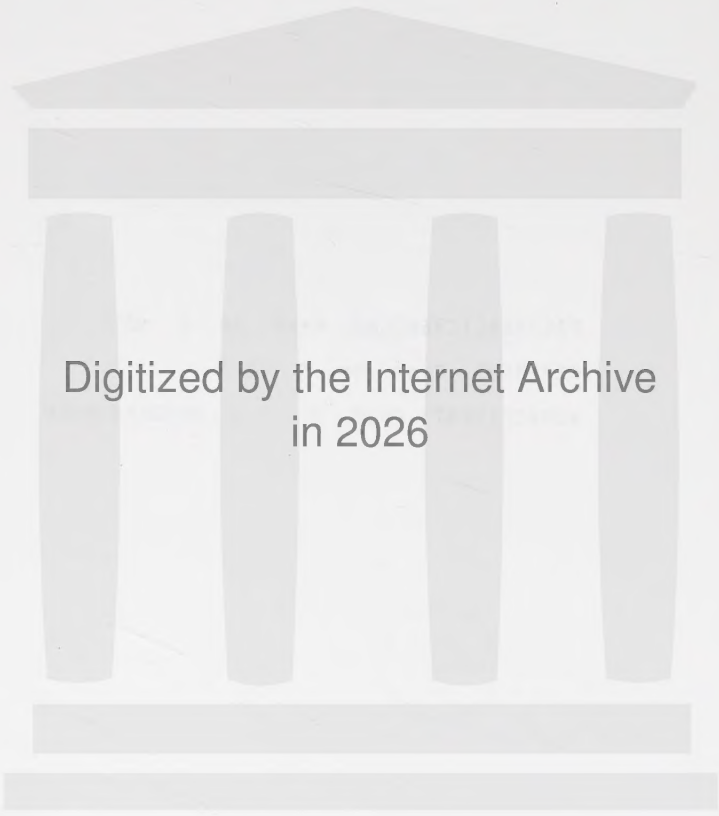
Albert Pietsch
aus Ober-Roden
Mainz 1974



FACHBEREICHSDKAN: Prof. Dr. R. WOLF

REFERENT: Prof. Dr. R. FREY

KORREFERENT: Prof. Dr. H.U. GERBERSHAGEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0073

FÜR MEINE ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

I.	<u>EINLEITUNG</u>	6
	1. Neurolytica	7
	2. Anwendungsgebiete	10
	3. Spinalblockaden mit Phenollösungen	10
	a) Klinische Beobachtungen	10
	b) Histopathologische und pathophysiologische Untersuchungen	12
	c) Liquorchemische Untersuchungen	14
	d) Fragestellung der Arbeit	16
II.	<u>MATERIAL UND METHODE</u>	18
	1. Versuchsanordnung	18
	a) Versuchstiere	18
	b) Narkose	18
	c) Laminektomie	19
	d) Injektion und Probeentnahme	20
	e) Herstellen der Injektionslösung	23
	f) Herstellung der Standardwerte und Berechnung der Phenolkonzentrationen	24
	g) Messung im Szintillator	25
	h) Reizuntersuchungen	27
	2. Versuchsablauf	29
	3. Statistisches Verfahren	31

	Seite:
III. <u>ERGEBNISSE</u>	34
1. Konzentrationsuntersuchungen	32
2. Reizuntersuchungen	38
IV. <u>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u>	42
V. <u>KRITIK DER METHODE</u>	46
VI. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	48
VII. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	49
VIII. <u>VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN</u>	54

I. EINLEITUNG

Die intrathekale Applikation von Neurolytica an die vorderen und/oder hinteren Rückenmarkswurzeln wird zur selektiven Schmerzausschaltung und zur Behandlung der Spastizität benutzt. Diese Methode wurde 1931 erstmals von DOGLIOTTI (6) publiziert. Als neurolytische Substanz verwandte er absoluten Alkohol. Seit 1955 wird neben Alkohol Phenol als Neurolyticum benutzt.

Gegenüber Alkohol bietet Phenol den Vorteil, daß es mit röntgenkontrastgebenden Lösungen gemischt werden kann. So wurde es möglich, die Injektion unter Röntgenkontrolle vorzunehmen.

Die Ausschaltung der hinteren Rückenmarkswurzeln ist mit der potentiellen Gefahr des Übergreifens auf die Vorderwurzel verbunden (3,11,31). So kann die Lösung z.B. im Lumbalbereich die motorische Nervenversorgung von Blase und Rektum beeinträchtigen.

In dieser Arbeit soll die Ausbreitung der Phenollösung durch Konzentrationsbestimmungen im Liquor cerebrospinalis nach der Applikation untersucht werden.

Zur Kontrolle des Kontaktes von Phenol mit dem Nervengewebe soll durch Reizung der dorsalen Rückenmarkswurzeln die Leitungsfähigkeit der Nerven nach der Injektion überprüft werden.

1. Neurolytica

Für die Durchführung therapeutischer Spinalblockaden werden mit wenigen Ausnahmen Phenol oder Äthylalkohol benutzt. Die Verwendung von Neurolytica am gemischten Nerven hat gezeigt, daß eine Beeinflussung aller Fasern nicht zu vermeiden ist. Gewünscht ist im Idealfalle nur eine Unterbrechung der Impulsleitung der schmerzleitenden Fasern. Dieser Forderung kommt das Phenol am nächsten. Es gibt, wie MAHER (26) gezeigt hat, eine gewisse Abhängigkeit zwischen spezifischer Nervenleitungsunterbrechung und Phenolkonzentration. Da die Schmerzleitung bei segmentär begrenzten Schmerzen fast ausschließlich über die hinteren Rückenmarkswurzeln erfolgt, scheint dies der geeignete Unterbrechungsort der Schmerzleitungsbahn zu sein. Lösungsmittel für Phenol, z.B. Glycerin oder Myodil^R (= Panto-
paque), erlauben das gezielte Heranbringen von Phenol an den entsprechenden Wirkungsort (14,16,20,25,38,39). Phenol wird nach Mischung mit Glycerin (spezifisches Gewicht ca 1,027) oder einem lipoidlöslichen Röntgenkontrastmittel wie z.B. Myodil^R, eine gegenüber dem Liquor cerebros spinalis - im Gegensatz zu Äthanol - hyperbare Lösung und wird deshalb von einigen Klinikern ausschließlich zur "chemischen Rhizolyse" benutzt. Bei den Blockaden mit hyperbaren Lösungen liegt der Patient

in Seitenlage auf der zu behandelnden Seite.

Phenol in Myodil ^R:

Phenol ist in Myodil ^R vollkommen löslich. Der übliche Phenolgehalt in dem Lösungsmittel beträgt 7,5 - 15 %. Phenol in Myodil ^R wird hauptsächlich im mittleren Thoracal- und Cervicalbereich angewandt. Die röntgenkontrastgebenden Eigenschaften des Myodils ^R ermöglichen es festzustellen, ob die Injektionslösung an die gewünschte Stelle gelangt ist. Diese Kontrolle, auch während der Injektion, gewährleistet eine präzise Applikation und vermindert dadurch das Risiko, falsche oder zu viele Rückenmarkswurzeln zu blockieren.

Innerhalb von 20 Sekunden nach einer korrekten Injektion klingen die Schmerzen ab. Es gibt nur wenige objektive Anzeichen für die Ausdehnung der Nervenblockade. Die cutane und proprioceptive Sensibilität ist nur selten und dann nur vorübergehend eingeschränkt. Die Motorik und der Muskeltonus sind ebenfalls unverändert.

Phenol in Glycerin:

Diese Lösung (5 - 10 % Phenol in Glycerin) ist bei der Behandlung von segmentär begrenzten Schmerzen wirkungsvoller als die Phenol-Myodil ^R-Lösung (16). Der Gebrauch von Phenol-Glycerin-Lösungen ist hauptsächlich bestimmt für die Behandlung von Schmerzen im Sacralbereich und für

die Behandlung der spastischen Paraplegien. Sofort nach der Injektion verspürt der Patient ein Gefühl der Kälte in der betreffenden Extremität, gefolgt von einer Analgesie. Diese dauert einige Minuten an, dann kehrt die Berührungsempfindlichkeit im Laufe der nächsten 24 Stunden zurück (5). Phenol-Glycerin-Lösungen sollen häufiger eine vorübergehende Harnverhaltung als Phenol-Myodil^R-Lösungen verursachen.

Oberflächliche und tiefe Reflexe, die vorher über diese Segmente geleitet wurden, sind nicht mehr auszulösen. Die Berührungsempfindlichkeit soll bei einer Untersuchung nach 8 Tagen nicht mehr vermindert sein. Die stärkere Wirkung von Phenol in Glycerin hat mehrere Ursachen. LIVERSEDGE und Mitarb. (24) sind der Ansicht, daß Phenol langsamer aus dem Myodil^R diffundiert. Die Phenol-Glycerin-Lösung soll vom Nervengewebe direkt resorbiert und leichter in die wässrige Phase überführt werden. Dies bewirkt höhere Konzentrationen von Phenol im Liquor und damit eine stärkere neurolytische Wirkung (5).

Ein weiterer Vorteil von Phenol-Glycerin soll darin liegen, daß nach der Injektion in den Subarachnoidalraum weniger häufig Meningismen festgestellt werden als nach Injektionen von Phenol-Myodil^R-Lösungen (13).

2. Anwendungsgebiete

GERBERSHAGEN, BAAR und KREUSCHER (11) verwenden die intrathecale Injektion von Neurolytica zur selektiven Ausschaltung der Impulsleitung in den vorderen und/oder hinteren Rückenmarkswurzeln für die Schmerzausschaltung und zur Behandlung der Spastizität bei:

1. Fortgeschrittenem Stadium einer malignen Erkrankung.
2. Unwirksamkeit von Analgetika bei Karzinompatienten.
3. Ablehnung neurochirurgischer schmerzlindernder Eingriffe.
4. Schlechtem Allgemeinzustand, der eine Operation verbietet.
5. Spastischen Paraplegien ohne Hoffnung auf eine Erholung der Funktionen.
6. Segmentär begrenzten Schmerzen bei spastischen Paraplegien.
7. Chronischen therapieresistenten Schmerzzuständen.

3. Spinalblockaden mit Phenollösungen

a) Klinische Beobachtungen

Die Behandlungsergebnisse nach intrathekaler Phenolinjektion sind nach Angaben der Literatur positiv zu bewerten. Ungefähr zwei Drittel aller neurolytischen Blockaden mit Phenol werden als erfolgreich bezeichnet.

Ein Drittel der versuchten Blockaden haben nicht zu der gewünschten Schmerzf়reiheit geföhrt. Bei den meisten Patienten konnte mit Hilfe einer unterschiedlichen Anzahl von intrathekalen Injektionen eine länger anhaltende Schmerzf়reiheit erzielt werden. Das schmerzfreie Intervall war bei den einzelnen Patienten auffällig verschieden. Es wurden Zeiträume von zwei Monaten bis zwei Jahre und länger angegeben. Die durchschnittliche Wirkungsdauer dürfte bei etwa vier Monaten liegen.

Der wesentliche Nachteil der Behandlung mit neurolytischen Spinalblockaden liegt darin, daß manchmal nur partielle Schmerzf়reiheit erzielt wird oder aber, daß der Schmerz nach kurzer Zeit wiederkehrt (3,9). Die Ursachen für diese Teilerfolge liegen entweder in einer unvollständigen Unterbrechung der Schmerzleitung durch das Neurolyticum, in einer sehr raschen Erholung der Nervenfasern von dem Kontakt mit der neurolytischen Substanz oder in einer Ausbreitung des Tumors über die beeinflusste Zone hinaus.

Die intrathekale Injektion sollte nie bei Patienten mit ausgeprägten chronischen obstruktiven Ventilationsstörungen durchgeführt werden, da bei dieser Patientengruppe die Ausschaltung eines einzigen Intercostalnervens schon eine Ateminsuffizienz herbeiföhren kann.

Bei der Ausführung der chemischen Rhizolyse im lumbosacralen Bereich muß daran gedacht werden, daß die sensible und motorische Versorgung von Harnblase und Rektum aus diesen Segmenten stammt. Dies bedeutet aber, daß bei unvorsichtiger Durchführung der Blockade die Möglichkeit des Verlustes der Sphinkterfunktionen von Harnblase und Rektum besteht, und daß der Patient auf diese möglichen Nebenwirkungen aufmerksam gemacht werden muß. In der umfangreichen Literatur der letzten 40 Jahre liegt die Häufigkeit dieser Komplikationen ziemlich konstant zwischen 3 und 5 %. In der Mehrzahl der Fälle ist die Sphinkterparese nur eine mehrwöchige Erscheinung. Eine vorübergehende Muskelschwäche der unteren Extremitäten wird gelegentlich beobachtet. Paresen der Beine sind selten und auf eine unsachgemäße Ausführung der Blockade zurückzuführen. Nebenwirkungen vorübergehender Art wie Kopfschmerzen und Parästhesien sind ebenfalls selten (8, 11).

b) Histopathologische und pathophysiologische Untersuchungen

Zahlreiche histopathologische Untersuchungen wurden in Kurz- und Langzeitstudien im Tierexperiment durchgeführt. BAXTER (2) untersuchte bei Katzen die morphologischen Veränderungen am Rückenmark und an den Rückenmarkswurzeln,

die durch die intrathekale Applikation von Phenol hervorgerufen werden. Makroskopisch stellte er fest, daß die Nerven im Injektionsbereich zum Teil demyelinisiert waren. Mikroskopisch war zu sehen, daß die dicken myelinisierten Fasern gleich stark zerstört waren wie die dünnen Fasern. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch SMITH (41), STEWART und Mitarb. (43) und NATHAN und Arbeitsgruppe (36).

NATHAN hat vor allem die Langzeitwirkung von Phenol auf die Nervenfasern studiert. Dabei kam er zu dem Ergebnis, daß die Phenollösung bei allen Faserarten Degenerationen hervorruft, unabhängig von ihrer Größe. Sogar mit 1-%iger Phenollösung wurde dies erreicht. Höhere Konzentrationen verursachten ausgeprägtere Degenerationen. Dagegen war keine Selektivität in der Empfindlichkeit verschiedener Faserarten in bezug auf die Phenolwirkung zu erkennen. Klinische Beobachtungen zeigten jedoch, daß die Phenollösungen die Nervenfasern in selektiver Weise blockieren. Permanente Schmerzen werden geringer, oder sie werden völlig beseitigt. Die cutane und proprioceptive Sensibilität dagegen ist nicht besonders eingeschränkt.

NATHAN (34) nimmt an, daß die Phenollösungen in der gleichen Art wie Lokalanästhetika wirken. Das Aktionspotential der dünnen C-Fasern wird früher und stärker beeinflusst als das der dicken myelinumscheideten A-Fasern. Sobald das Aktionspotential der C-Fasern vollständig ausge-

schaltet ist, wird auch das Aktionspotential der A-Fasern signifikant verändert (11). Die Wirkung der Phenollösungen auf die Nervenfasern liegt in einer unterschiedlichen Blockierung. Die Degeneration der Fasern erfolgt undifferenziert (34).

Der Liquor cerebrospinalis wird durch die Phenollösung nur geringfügig beeinflusst. Nach der Injektion nimmt die Zahl der Zellen und der Gesamtproteingehalt im Liquor zu. Kurze Zeit später werden die Werte vor der Injektion wieder erreicht (24,38,39).

c) Liquorchemische Untersuchungen

Die Vielzahl der Faktoren, welche die Wirkung der subarachnoidal applizierten Neurolytica beeinflussen (Verdünnung, Ausbreitung, Penetration, Diffusion, Volumen, Injektionsgeschwindigkeit, Zeitintervall zwischen Injektion und Untersuchung), ist experimentell nicht einheitlich kontrolliert und erklärt die differierenden Ergebnisse der Untersuchungen. Heute wird überwiegend Glycerin als Lösungsmittel für Phenol benutzt. Glycerin ist eine sehr visköse Flüssigkeit. Durch die Viskosität wird nicht nur die Diffusion sondern auch die Resorption herabgesetzt, während die Fixierung an die Nervensubstanz erhalten bleibt. Man erreicht eine Protrahierung der Wirkung auf Kosten der Zuverlässigkeit der Methode und des raschen Wirkungseintrittes (21). Phenol greift das Nervengewebe erst an, wenn es aus

dem Lösungsmittel in die wässrige Phase eingetreten ist. Die Phenolkonzentration in dieser wässrigen Lösung sei sehr variabel. Darüberhinaus sei es wegen der Viskosität des Glycerins nicht sicher, daß das aktive Agens mit der Rückenmarkswurzel immer in Kontakt kommt (43). Eine ausreichende Blockierung der sensorischen Fasern ist deshalb zweifelhaft. Eine Reihe von erfolglosen oder nur kurz andauernden Nervenblockaden zur Schmerzbekämpfung sprechen dafür.

Es ist deshalb von Interesse zu wissen, welche Phenolkonzentrationen nach der Injektion im Liquor cerebrospinalis vorkommen, und ob diese Konzentrationen noch die Impulsleitung beeinflussen können.

Die Wirkung des Lösungsmittels soll darin bestehen, die Ausbreitung des Phenols zu begrenzen (33). Andere Autoren berichten hingegen, daß bei Phenolinjektionen an dorsalen Wurzeln anteriore Rückenmarkswurzeln beeinflußt und an benachbarten Segmenten ebenfalls Degenerationserscheinungen festgestellt wurden. Hier spielt die Phenolkonzentration an den benachbarten Segmenten eine wichtige Rolle (3,11,31, 32,41).

Die Wirkung des Liquors, des Liquordruckes und der Liquorströmung sind noch nicht eindeutig geklärt. Nach KILLIAN (21) hat die Liquorströmung keinen nennenswerten Einfluß auf die Ausdehnung der Spinalanaesthesie. Auch EICHHORN (7) vertritt nach entsprechenden Experimenten die Ansicht,

daß eine Liquorströmung im Sinne einer kontinuierlichen Zirkulation nicht vorhanden ist. Dies bedeutet für die praktische Anwendung der intrathekalen Arzneimittelapplikation, daß die Wirkung eines solchen Mittels außerordentlich begrenzt ist und nur auf den Ort der Applikation beschränkt bleibt.

Röntgenologisch wurde beobachtet, daß die Phenol-Myodil^R-Lösung nach der Injektion in mehrere Tröpfchen zerfällt, und auf diese Weise die Oberfläche zwischen Myodil^R und dem Liquor größer wird und somit auch die Diffusion schneller vonstatten gehen kann.

Die Wirkung von Phenol auf die Leitfähigkeit der Nerven tritt innerhalb von 15 bis 30 Sekunden nach der Injektion ein (5,20). Nur durch Veränderungen des Volumens und der Phenolkonzentration kann die Wirkung des Phenols differenziert werden.

d) Fragestellung der Arbeit

Bei der Injektion von Neurolytica zeigten sich Nebenwirkungen, die oben ausführlich beschrieben wurden. Diese Nebenwirkungen sind nur selten auf das Segment beschränkt, in dem injiziert worden ist. Sie scheinen ausgelöst zu sein durch eine nicht kontrollierbare Diffusion im Liquor cerebrospinalis. Diese Annahme ist nicht bewiesen.

Deshalb werden in dieser Arbeit

1. die Phenolkonzentrationen an den Segmenten, die cranial und caudal von dem Injektionssegment liegen, bestimmt. Die Untersuchungen werden in Anlehnung an die Phenol-Spinalblockaden beim Menschen durchgeführt (genaue Lagerung, Fixierung des Versuchstieres, langsame Injektion, Vermeidung von Liquorturbulenzen).
2. Der Verdünnungseffekt im Liquor cerebrospinalis und die Diffusion des Phenols aus dem Glycerin soll erfaßt werden.
3. Durch Reizung der dorsalen Wurzeln soll festgestellt werden, ob die Phenolkonzentrationen ausreichen, die Impulsleitung an den entsprechenden Segmenten zu unterbrechen.

II. MATERIAL UND METHODE

1. Versuchsanordnung

a) Versuchstiere

Das günstigste Versuchstier für diese Untersuchungen ist die Katze. Bei ihr kann nach Angaben verschiedener Autoren (12,40) ein genügend großer Subarachnoidalraum erwartet werden. Dies und eine ausreichende Menge Liquor waren für die Versuche eine wichtige Voraussetzung. Außerdem wurden bei früheren Untersuchungen über die Wirkung von Phenol ebenfalls Katzen verwendet. Ich habe somit eine Vergleichsmöglichkeit mit den Ergebnissen anderer Autoren. Für die Experimente war es notwendig, die Untersuchungen an lebenden Tieren durchzuführen. Bei toten Tieren fällt der Liquordruck sofort ab, und der spinale Liquor zieht sich in die Liquorräume des Gehirns zurück (17,21).

Die Versuche wurden an zehn ausgewachsenen Katzen durchgeführt. Das Gewicht der einzelnen Katzen lag zwischen 1,8 und 2.4 kg.

b) Narkose

Zur Vorbereitung der Narkose wurde die Katze mit 0,02 mg/kg Atropin i.m. praemediziert. Narkotisiert wurde sie mit einer Injektion von 35 mg/kg Nembutal i.p. (45). Anschließend wurde die Katze mit einem Endotrachealkatheter intubiert. Während der ganzen Versuchsdauer wurde dem Tier

Ringerlactat (30 ml/h) über eine Venae sectio an der rechten Vorderpfote infundiert. Die Ringerlösung sollte Flüssigkeitsverluste ausgleichen und größere Blut- und Liquordruckschwankungen vermeiden, da nach Untersuchungen von EICHHORN (7) der Liquordruck direkt vom Blutdruck abhängig ist.

c) Laminektomie

Zur exakten Darstellung des Rückenmarks wurde eine Laminektomie über 5 Segmente ($Th_9 - L_1$) mit einer von mir entwickelten Methode durchgeführt. Anstelle der bisher üblicherweise verwendeten "Luerzange" oder oscillierenden Knochensäge, verwendete ich eine Diamantscheibe, die durch ein Technikhandstück angetrieben wird. Sie wird schräg



Abb. 1: Laminektomie mit einer Diamantscheibe

auf den Wirbelkörper aufgesetzt, um den Knochen zu durchtrennen. Der erste Wirbel wird vorsichtig durchgeschnitten. Bei allen anderen wird zwischen Wirbelkörper und Dura, vom bereits eröffneten Teil aus, ein "Heidemannspatel" in das Spatium epidurale eingeschoben. Damit wird eine etwaige Verletzung der Dura durch die Diamantscheibe verhindert. Diese Methode gestattet, in Tierversuchen rationell und relativ blutarm Laminektomien über mehrere Segmente auszuführen. Das Abbrechen spitzer Knochensplitter, welche die Dura verletzen könnten, wird dabei vermieden.

Mit Hilfe dieser Laminektomietechnik konnte die Operationsdauer bis zu Beginn der Durapunktion auf 25 Minuten reduziert werden, was für die stabilen Kreislaufverhältnisse während der Narkose von entscheidender Bedeutung war. Außerdem wurde durch diese Zeitverkürzung die Austrocknung des OP-Feldes und damit der Dura auf ein Minimum herabgesetzt.

d) Injektion und Probeentnahme

Zur Injektion des Neurolyticums wurde eine Hamilton-Spritze benutzt. Die Kanüle wurde von oben in die Dura eingestochen, so daß die Kanülenöffnung zur Medulla zeigte. Anschließend wurde die Spritze in einem Stativ fixiert.

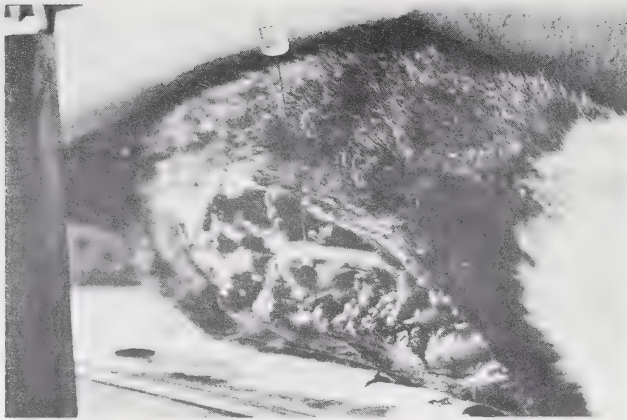


Abb. 2: Injektion der Phenol-Glycerin-Lösung mit einer Hamilton-Spritze

Das Neurolyticum wurde erst 5 Minuten später appliziert, um Liquorturbulenzen, die durch den Einstich verursacht werden können, abklingen zu lassen. Dann wurden 50 Mikroliter einer 5-%igen Phenol-Glycerin-Lösung injiziert. Die Injektion erfolgte kontinuierlich über einen Zeitraum von 3 Minuten. Während einer Warteperiode von 5 Minuten verteilte sich die Lösung im Liquor cerebrospinalis. Anschließend wurden zwei Kanülen so eingestochen, daß die Kanülenöffnungen in den am tiefsten liegenden Teil des Subarach-



Abb. 3: Injektion der Phenol-Glycerin-Lösung bei dorso-lateraler Lage des Versuchstieres.

1 Dura mater spinalis, 2 Arachnoidea spinalis,
3 hintere Rückenmarkswurzel, 4 vordere Rücken-
markswurzel, 5 Fila radicularia, 6 Pia mater
spinalis, 7 Cavum subarachnoidale

noidalraumes zeigten. Von dort wurden Liquorproben von je
5 Mikroliter entnommen.

e) Herstellen der Injektionslösung

Phenolkonzentrationen können enzymatisch und photochemisch bestimmt werden. Leider ließ sich bei Vorversuchen nicht genügend Liquor entnehmen, um diese Methoden anzuwenden. Die Untersuchungen wurden deshalb mit markiertem Phenol (^{14}C) durchgeführt, und die Phenolkonzentrationen auf radiochemischem Wege bestimmt.

Bei den Untersuchungen verwendete ich die gleiche Injektionslösung, die an der Mainzer Schmerzklinik benutzt wird. (5 % Phenol in Glycerin). Die Lösung wird von der Apotheke der Universitätsklinik Mainz hergestellt.

Zur radioaktiven Markierung der Injektionslösung waren 50 microCurie Phenol ^{14}C ausreichend. Das markierte Phenol wurde von der Firma "NEN" Chemicals in Aceton gelöst ausgeliefert.

Nachdem das Aceton zum Verdampfen gebracht worden war, wurde zu dem in dem Fläschchen verbliebenen markierten Phenol 2 ml der 5-%igen Phenol-Glycerin-Lösung hinzugegeben. Der Inhalt des Fläschchens wurde intensiv durchmischt.

Das zusätzlich markierte Phenol ändert die Konzentrationsverhältnisse so geringfügig, daß die Phenolkonzentration im Glycerin weiterhin mit 5 % angegeben werden kann.

Die Firma "NEN" verschickt das markierte Phenol mit 2 bis 10 microCurie/mMol. Das heißt, daß bei 50 microCurie ungefähr 0,75 mg zusätzliches Phenol hinzugegeben wird. Die Konzentrationsänderung findet bei der geringen Menge nur im

γ - Bereich statt und ist deshalb für die Konzentrationsangabe nicht relevant.

Von der so markierten Phenol-Glycerin-Lösung wurden die "Standards" angesetzt und die Injektionen in den Subarachnoidalraum vorgenommen. Für alle Untersuchungen wurde die gleiche Lösung verwendet.

f) Herstellung der Standardwerte und Berechnung der Phenolkonzentrationen

Fünfundzwanzig Mikroliter des markierten Phenols wurden in einen Glaskolben gegeben und mit 100 ml Aqua dest. aufgefüllt. Das entspricht einer 2000-fachen Verdünnung.

Von dieser Lösung wurden 3 Proben genommen. Je eine mit 25 Mikroliter - mit 50 Mikroliter und mit 75 Mikroliter Flüssigkeitsmenge. Diese 3 Proben wurden in ein Szintillationsfläschchen mit 10 ml Aquasol (NEN Chemicals) gegeben. In jedes der Fläschchen wurden zusätzlich 5 Mikroliter Liquor gegeben, um die natürliche Strahlung des Liquors (verursacht im wesentlichen durch die Kaliumionen) in den Standardwerten mitzumessen.

Bei jeder Messung im Szintillator wurden diese Standardwerte zum Vergleich und zur Berechnung der Phenolkonzentrationen mitgemessen.

Außerdem wurden die Zählraten der Nullwerte bestimmt mit reinem Aquasol und Aquasol mit Liquor. Die Zählraten der Liquorproben wurden mit denen der Standardwerte verglichen.

Anhand der bekannten Phenolkonzentrationen in den Standardwerten wurden die Zählraten der Versuchsproben in die Phenolkonzentrationen umgerechnet. (Die Zählraten sind direkt proportional den Phenolkonzentrationen.) Auf diese Weise läßt sich der Phenolgehalt im Liquor präzise berechnen.

g) Messung im Szintillator

Zur Markierung der Phenol-Glycerin-Lösung wurde ^{14}C benutzt. Die Bestimmung dieses weichen β -Strahlers (0,155 MeV, Hwz 5568 Jahre) erfolgt vorzugsweise mit Hilfe flüssiger Szintillatoren. Die Probe wird im Detektor (eine Lösung von Szintillatoren in geeigneten Lösungsmitteln) aufgelöst. Das bedeutet eine einfache Probeherstellung, und außerdem entfallen die Aktivitätsverluste durch Selbstabsorption und äußere Absorption.

Das Detektorsystem enthält ein Lösungsmittel, in dem Probe und Phosphor gelöst werden und das die Energie der β -Strahlung auf den eigentlichen Phosphor überträgt. Der Phosphor wandelt einen Teil der Energie in Lichtblitze um, die aus der Photokathode eines Photomultipliers Elektronen auslösen. Am Ausgang des Photomultipliers erscheint ein elektrischer Impuls, dessen Größe proportional der Energie der β -Strahlung ist.

Da die Impulse der weichen β -Strahlung sehr schwach sind, müssen eine Reihe von Maßnahmen getroffen werden, um Schwankungen des Nulleffektes zu vermeiden. Als größter Störfaktor wirkt die thermische Emission von Elektronen aus der Photokathode. Ohne besondere Vorkehrung können deshalb stark schwankende Nulleffekte von $10^4 - 10^6$ Impulsen / min. auftreten.

Die Schwankungen des Nulleffektes, die auf dem Dunkelstrom des Multipliers beruhen, werden durch eine Temperatursenkung vermindert. Die günstigste Temperatur für den Messvorgang liegt bei -8 bis -10°C . Eine weitere Verbesserung bringt die Koincidenzschaltung. Die Probe wird hierbei zwischen zwei Multipliers gesetzt. Nur die in den beiden Multipliers gleichzeitig (in Koincidenz) auftretenden Impulse werden registriert. Der Nulleffekt wird damit bis auf einen Rest von zufälligen Koincidenzen reduziert.

Die Szintillationsflüssigkeiten zur Aufnahme der Proben werden im allgemeinen nach den besonderen Erfordernissen der Proben angesetzt. Das Lösungsmittel soll nicht nur Probe und Szintillator leicht lösen, sondern auch die Strahlungsenergie aufnehmen und mit guter Ausbeute auf den Szintillator übertragen. Ein übliches Lösungsmittel ist zum Beispiel Xylol, und ein vielgebrauchter Szintillator ist Diphenyloxazol (PPO).

Für meine Messungen zeigte eine standardisierte auf Xylolbasis aufgebaute Szintillationsflüssigkeit gute

Eigenschaften. Das Aquasol wird von der Firma "NEN" Chemicals fertig gemischt versandt.

Die 5 Mikroliter Liquor, die an verschiedenen Segmenten bei der Katze entnommen wurden, habe ich jeweils in ein Szintillationsfläschchen mit 10 ml Aquasol gegeben und anschließend im Szintillator gemessen. Die Zählrate jeder Probe wurde 10 Minuten lang bestimmt und auf einen Papierstreifen automatisch ausgedruckt.

Alle Messungen wurden zweimal wiederholt, um Meßfehler auszuschließen.

Da die Standardwerte bei jeder Messung mitbestimmt wurden, konnten die Zählraten der Proben mit denen der Standardwerte direkt verglichen und die Phenolkonzentrationen berechnet werden (42).

h) Reizuntersuchungen

Für die Reizuntersuchungen wurden keine aufwendigen Potentialableitungen gewählt. Es genügte, durch die Reizung aller Filae radiculariae eines Segmentes, die Impulsleitung zu überprüfen. Bei den Segmenten, die untersucht wurden, mußte eine Reaktion der Bauchmuskulatur die Folge sein. Da die sensible Hinterwurzel gereizt wurde, erfolgte die Reizleitung über den Reflexbogen. Für die Versuche wurden Rechteckgleichstromreize verwandt (0,16 ms / 0,15 V). Die Filae radiculariae wurden mit einer kleinen Silberelektrode umfaßt und mit

der angegebenen Stromstärke gereizt. Die Nervenreizung äußerte sich in einem starken Zucken der Bauchmuskulatur.

Die Werte für die Reizstärke wurden dadurch ermittelt, daß bei Versuchstieren (ohne Injektion) die niedrigste Reizschwelle der dorsalen Wurzel bestimmt wurde, bei der noch ein deutlicher Reizerfolg zu erkennen war.

2. Versuchsablauf

Für die Untersuchungen wurden die Segmente Th₉ - L₁ aus folgenden Gründen gewählt: Man kann ohne Schwierigkeiten bei Seitenlagerung der Katze das Segment Th₁₂ an den tiefsten Punkt einer flachen Krümmung bringen (bei anderen Segmenten ist dies nicht eindeutig möglich). Außerdem liegt in diesem Bereich die Intumescencia thoracalis (40). Hier waren also die Größenverhältnisse für die durchzuführenden Operationstechniken günstig. Bei der Katze liegen die Rückenmarkssegmente exakt unter den entsprechenden Wirbelkörpern (40), so daß sich die Laminektomie auf die zu untersuchenden Segmente beschränken konnte.

Nach Narkotisierung der Katze wurden die Haare im Bereich der Wirbelsäule abgeschoren und die Haut und die Muskelschichten durchtrennt. Die Wirbelsäule wurde nach der oben beschriebenen Methode eröffnet. Nach Freilegung der Dura wurde das Versuchstier in dorsolateraler Lage fixiert,

wobei das Injektionssegment am Fußpunkt der gekrümmten Wirbelsäule lag. Die Injektion erfolgte an dem Segment Th₁₂ (Segment 0). Die Liquorproben wurden an zwei benachbarten Segmenten gleichzeitig entnommen. Bei vier Versuchstieren cranial an Th₁₁ und Th₁₀ (Segment +1 und +2). Bei anderen vier Tieren caudal an Th₁₃ und L₁ (Segment -1 und -2). Zusätzlich wurden an 2 weiteren Tieren Proben an +1 und -1 bzw. an +2 und -2 entnommen.

Die einzelnen Liquorproben wurden in ein Szintillationsfläschchen mit 10 ml Aquasol gegeben und im Szintillator gemessen.

Im Anschluß an die Liquorentnahme wurde die Dura vorsichtig aufgetrennt, ohne das Rückenmark zu verletzen. Der Liquor wurde abgesaugt und die Dura durch Situationsnähte seitlich fixiert, so daß die dorsalen Wurzeln frei zugänglich waren.

Zusätzlich zu den Konzentrationsbestimmungen wurde untersucht, ob und wie stark sich durch die Phenolinjektion das Leistungsvermögen der dorsalen Wurzeln geändert hat.

Die Impulsleitung der dorsalen Wurzeln wurde zweimal geprüft. Die erste Prüfung fand 15 Minuten nach der Phenolinjektion, die zweite 75 Minuten nach der Injektion statt. Bei der zweiten Reizung konnte man kontrollieren, wie weit sich die Leitungsfähigkeit der Nervenfasern in einer Stunde verbessert oder verschlechtert hatte.

Überprüft wurde die Impulsleitung aller fünf freigelegten dorsalen Wurzeln, sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite. Die Reizantworten wurden ihrer Intensität nach in vier Gruppen (sehr schwach bis stark) eingeteilt und tabelliert.

Nach Ende des Versuches wurde die Katze mit einer Injektion von 2 ml Kaliumchlorid i.v. ad exitum gebracht.

3. Statistisches Verfahren

Die Phenolkonzentrationen wurden an den Segmenten +2, +1, -1, -2 bestimmt. An jedem Segment wurden vier Bestimmungen der Phenolkonzentrationen durchgeführt. Die Einzelwerte wurden in Tabellen aufgeführt und graphisch dargestellt.

Es wird das arithmetische Mittel $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$ und der Standardfehler des Mittelwertes $s_x = \frac{s}{\sqrt{n}}$ berechnet.

$$s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{1}{n} (\sum x_i)^2}{n-1}}$$

Zur Prüfung, ob die Reizantwort in Abhängigkeit von der Distanz zum Inokulationsort steht, wird der Friedman-Test herangezogen. Pro Tier wurden den Reizantworten pro Segment entsprechend ihrer Intensität Rangzahlen zugeordnet. Anschließend wird pro Segment die Summe der Rangzahlen berechnet. Unter der Nullhypothese - keine Abhängigkeit der Reizantwort vom Inokulationsort - erwartet man pro Segment

die Rangsumme $E(R_j) = \frac{R}{k}$,

$$R = \frac{1}{2} m \cdot k (k+1) = 120, \text{ da } k=5, m=8$$

Daraus folgt für den Erwartungswert $E(R_j) = 24$

Die Prüfgröße für den Friedman-Test berechnet sich dann aus der Formel:

$$V = \frac{6 \sum (R_j - E)^2}{\sum R_j}$$

Übersteigt der berechnete Prüfwert den bei einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so gilt der beobachtete Unterschied als statistisch gesichert.

III. ERGEBNISSE

1. Konzentrationsuntersuchungen

Die Phenolkonzentrationen an den cranialen Segmenten zeigt die Tabelle Nr. 1. Es wurden jeweils 2 Proben bei dem gleichen Versuchstier entnommen.

Versuchstiere Nr.	Segment +2	Segment +1
1	0,032 %	0,087 %
2	0,003 %	0,011 %
3	0,025 %	0,120 %
4	0,018 %	0,080 %
Mittelwert	0,020 %	0,100 %
Standardab- weichung des Mittelwertes	0,005	0,009

Tab. 1: Phenolkonzentrationen an den cranialen Segmenten einschließlich Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Bei allen Versuchstieren zeigen die Phenolkonzentrationen abfallende Werte vom ersten zum zweiten benachbarten Segment.

Die Phenolkonzentrationen an den caudalen Segmenten zeigt Tabelle Nr. 2.

Versuchstiere Nr.	Segment -1	Segment -2
5	0,150 %	0,034 %
6	0,067 %	0,013 %
7	0,120 %	0,020 %
8	0,240 %	0,076 %
Mittelwert	0,144 %	0,036 %
Standardab- weichung des Mittelwertes	0,036	0,013

Tab. 2: Phenolkonzentrationen an den caudalen Segmenten einschließlich Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes.

Die Tabelle Nr. 3 zeigt die Phenolkonzentrationen bei den Versuchstieren, bei denen die Proben nicht auf einer Seite, sondern symmetrisch zur Injektionsstelle entnommen

wurden. Die Phenolkonzentrationen liegen in den gleichen Größenordnungen wie bei den anderen Versuchstieren.

Versuchst. Nr.	+2	+1	-1	-2
9	-	0,061 %	0,058 %	-
10	0,034 %	-	-	0,012 %

Tab. 3: Phenolkonzentrationen bei den Versuchstieren 9 und 10.

Die Darstellung in Abbildung 5 veranschaulicht den Abfall der Phenolkonzentrationen mit der Entfernung zum Injektionssegment.

Bei allen untersuchten Tieren lag die Phenolkonzentration bei den ersten benachbarten Segmenten höher als bei den zweiten Segmenten.

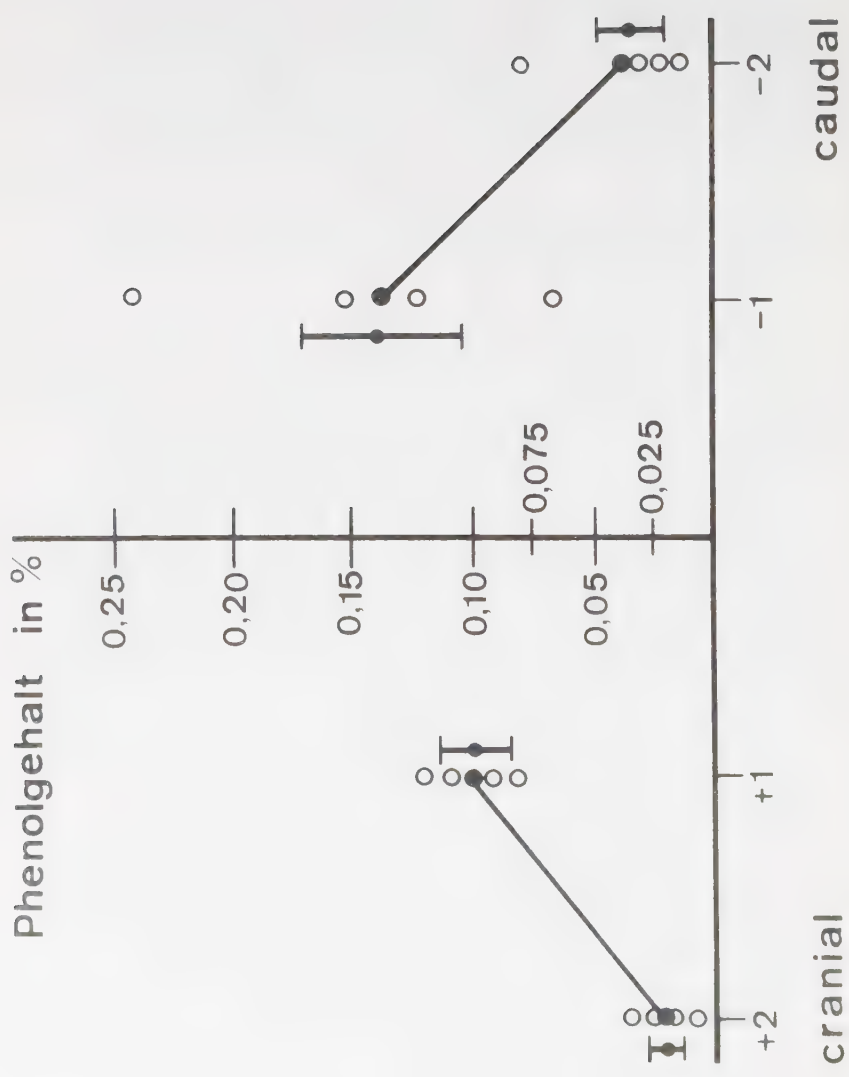


Abb. 5:

Erklärung im Text
siehe Seite 36.

2. Reizuntersuchungen

In der Abbildung Nr. 6 wird das Reizergebnis bei dem Versuchstier Nr. 2 dargestellt. Dieses Beispiel ver-

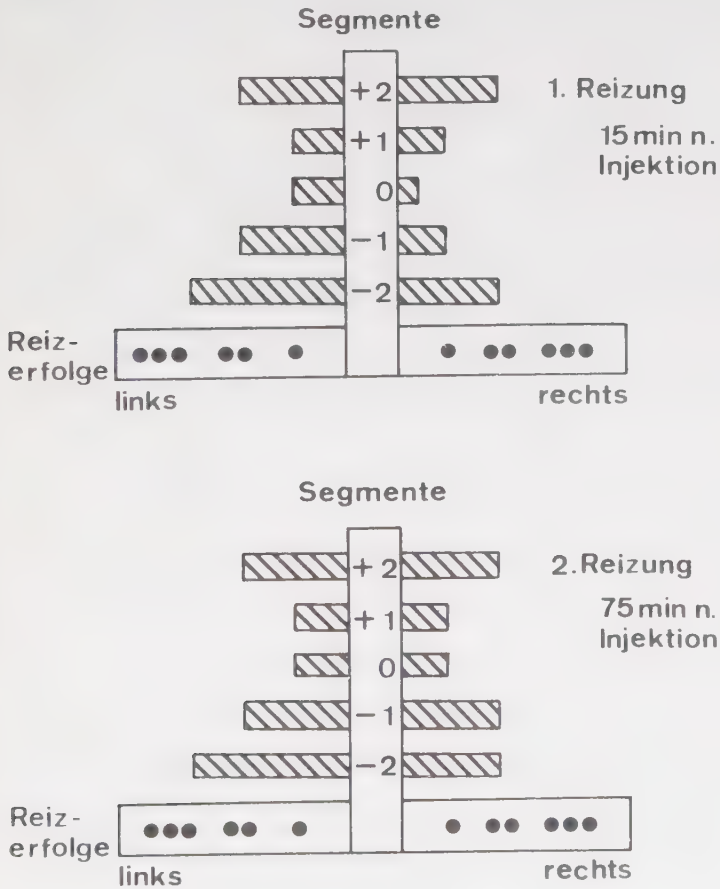


Abb. 6: Reizergebnisse bei dem Versuchstier Nr. 2.

anschaulicht die Wirkung der Phenolinjektion auf die Impulsleitung der dorsalen Rückenmarkswurzeln. An dem Segment 0, an dem die Phenollösung injiziert wurde, war die Reizleitung am meisten beeinträchtigt. Die Impulsleitung nimmt an den benachbarten Segmenten wieder zu.

Segmente	Summe der Rangzahlen	
	links	rechts
+2	34	36
+1	14,5	19,5
0	12	10
-1	25	21,5
-2	34,5	33
Prüfgröße V Friedman-Test	22,2	21,3

Tab. 4: Reizantworten 15 Minuten nach der Phenolinjektion. Summe der Rangzahlen und berechnete Prüfgröße für den Friedman-Test.

Es sind aber noch an den Segmenten +2 und -2 deutliche Störungen in der Reizleitung festzustellen. Bei der zweiten Reizung war zu erkennen, daß bei einigen Segmenten die Impulsleitung gegenüber der ersten Reizung wieder zugenommen hat. Die Nervenfasern haben

Segmente	Summe der Rangzahlen	
	links	rechts
+2	33	32,5
+1	18,5	18,5
0	12	9
-1	22,5	25
-2	34	35
Prüfgröße V Friedman-Test	17,9	21,5

Tab. 5: Reizantworten 75 Minuten nach der Phenolinjektion. Summe der Rangzahlen und berechnete Prüfgröße für den Friedman-Test.

sich von der Wirkung des Phenols erholt.

Eine statistische Auswertung der Reizergebnisse nach dem Friedman-Test ergibt für die erste Reizung 15 Minuten nach der Phenolinjektion die in Tabelle Nr. 4 aufgeführten Rangwerte.

Die Tabelle Nr. 5 zeigt die Rangwerte, die für die zweite Reizung 75 Minuten nach der Phenolinjektion errechnet wurden.

Die Verteilung der Rangwerte zeigt noch einmal deutlich, daß an dem Injektionssegment die Intensität der Reizantwort am schwächsten ist und an den benachbarten Segmenten wieder zunimmt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bei meinen Untersuchungen wurden die Phenolkonzentrationen nach vorheriger intrathekaler Applikation bestimmt. Die Proben, die 5 Minuten nach der Injektion entnommen wurden, zeigen, daß die Phenolkonzentration außerordentlich rasch abfällt. Es war zu erwarten, daß Phenol, in Glycerin gelöst, relativ langsam aus dem Lösungsmittel diffundiert (21) und die Wirkung entsprechend protrahiert wird. Weiterhin war zu erwarten, daß durch die Viskosität die Ausbreitung der Injektionslösung eingeschränkt wird. Phenol läßt sich jedoch auch noch in einer wirksamen Konzentration an den Segmenten +2 und -2 nachweisen. Die Verteilung des Phenols ist wahrscheinlich nur auf eine rasche Diffusion zurückzuführen, da eine Liquorströmung im Sinne einer Zirkulation nicht gegeben ist. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen überein, zu denen NATHAN und Mitarb. (31) in ihren Experimenten kamen. Sie stellten fest, daß die Diffusion von Phenol in den Liquor cerebrospinalis in vivo bedeutend schneller vonstatten geht als in vitro. Bei den Untersuchungen, die NATHAN an verschiedenen Patienten durchgeführt hatte, war zu sehen, daß die Phenolkonzentrationen in den ersten Minuten nach der Injektion sehr schnell abfallen, und dann relativ konstant bleiben.

Der rasche Konzentrationsabfall von Phenol im Liquor cerebrospinalis scheint nach Meinung verschiedener Autoren wie MATSUKU und NATHAN (30,36) auf eine ausgeprägte Affinität des Phenols an das Nervengewebe zurückzuführen zu sein. Die Phenollösungen haben somit ähnliche Eigenschaften wie die Lokalanaesthetika.

NATHAN beschränkte sich in seinen Untersuchungen auf Liquorproben, welche er unmittelbar an der Injektionsstelle gewonnen hatte. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurden die Phenolkonzentrationen an den benachbarten Segmenten gemessen.

5 Minuten nach der Injektion beträgt die Konzentration ein Segment caudal oder cranial nur noch etwa 0,14 %. 2 Segmente weiter caudal oder cranial beträgt die Konzentration nur noch etwa 0,03 %. Das bedeutet, daß innerhalb der 5 Minuten zwischen Injektion und Probeentnahme ein großer Teil des Phenols vom Nervengewebe aufgenommen worden ist. Dafür spricht auch der rasche Wirkungseintritt, der von verschiedenen Autoren beschrieben wird. Bereits 15 - 20 Sekunden nach der Injektion soll eine Unterbrechung der Schmerzleitung zu beobachten sein. Beim Menschen werden im Durchschnitt 1-2 ml Lösung injiziert. Bei den Untersuchungen an der Katze wurden 50 Mikroliter appliziert. Das sind beides relativ große Volumina, wenn man sie mit der Größe des Subarachnoidalraumes vergleicht.

Aus den von mir gewonnenen Werten läßt sich erkennen, daß nach intrathekalen Applikation das Phenol nicht auf das Injektionssegment beschränkt bleibt. Bis zu zwei Segmenten neben der Injektionsstelle wurden noch wirksame Konzentrationen gefunden.

Wenn sich auch die Ergebnisse bei den Katzen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen, so darf man dennoch folgern, daß sich das Phenol stärker ausbreitet als bisher angenommen wurde, und daß die Diffusion für die bekannten Nebenerscheinungen verantwortlich ist.

Es wäre daher sinnvoll, kleinere Volumina der Phenollösung zu injizieren und die Injektion öfter zu wiederholen, um eine weitere Ausbreitung des Phenols zu vermeiden.

Außerdem habe ich mit diesen Untersuchungen zeigen können, und klinische Beobachtungen bestätigen dies, daß Phenol auch in geringer Konzentration wirksam ist.

Die gewonnenen Ergebnisse geben zu einer klinisch wichtigen Überlegung Anlaß. Die erforderliche postero-laterale Lagerung des Patienten (45^0) bei der Injektion bereitet manchmal Schwierigkeiten. Im allgemeinen muß der Patient 45 bis 60 Minuten in dieser Lage fixiert bleiben. Es ergibt sich jetzt die Frage, ob dies überhaupt notwendig ist. Das Phenol wirkt bereits nach 30 Sekunden, und nach 5 Minuten beträgt die Konzentration am benachbarten Segment nur noch etwa 0,14 %. Der größte Teil des Phenols

ist zu diesem Zeitpunkt schon an das Nervengewebe fixiert. Daher sollte man sich dazu entschließen, den Patienten bereits 15 Minuten nach der intrathekalen Applikation in die normale Rückenlage zu bringen.

Es wäre wünschenswert, ähnliche Untersuchungen am Menschen vorzunehmen, um genaue Zahlen über den Konzentrationsabfall zu gewinnen.

Mehrere Autoren (15,33) haben die Wirkung des Phenols auf die Reizleitung untersucht. Allerdings haben sie die Phenollösung nach Eröffnung der Dura direkt an die dorsalen Wurzeln appliziert. Das heißt, sie haben die Wirkung des Liquors nicht berücksichtigt. Ich war bemüht, die Experimente möglichst in Anlehnung an klinische Bedingungen durchzuführen. Die Wirkung der Phenollösung auf die Impulsleitung wurde durch elektrische Reizungen überprüft. Es war klar zu ersehen, daß die Wirkung des Phenols am Ort der Applikation am stärksten ausgeprägt war und nach cranial und caudal abfiel. Aber auch 2 Segmente neben der Injektionsstelle wurden noch Beeinträchtigungen der Reizleitung festgestellt. Aus diesen Ergebnissen darf aber nicht geschlossen werden, daß die Reizleitungsstörungen in einem direkten Verhältnis zur gefundenen Phenolkonzentration stehen. Die Prüfung der Impulsleitung wurde eine Stunde später wiederholt.

Dabei hat sich gezeigt, daß die Leitfähigkeit in einigen Fällen während dieser Zeit wieder zugenommen hat. Diese Ergebnisse entsprechen den Untersuchungen von IGGO und Mitarb., NATHAN und Mitarb. (15,33,36), die speziell die Wirkung des Phenols auf die Reizleitung studiert haben.

V. KRITIK DER METHODE

Die größte technische Schwierigkeit bei den Versuchen bestand in dem engen Subarachnoidalraum der Katze. Das Liquorvolumen, das bei einer Probe entnommen werden konnte, war entsprechend klein. Die Konzentrationsmessungen mußten daher mit Mikromethoden durchgeführt werden.

Es war notwendig, die Injektionsmenge mit der Größe des Subarachnoidalraumes in eine vergleichbare Beziehung zu bringen. Das Verhältnis von Injektionsvolumen zum Liquorvolumen bei der Katze mußte in etwa dem beim Menschen entsprechen.

Es wurden jeweils 50 Mikroliter Phenol-Glycerin-Lösung injiziert. Andere Autoren (2,33,43), die histologische Veränderungen nach Phenolinjektionen untersuchten, wählten wesentlich größere Volumina.

Es war jedoch nicht möglich, den veränderten Verdünnungseffekt durch den größeren Liquorraum beim Menschen in den Versuchen auszugleichen.

Eine weitere Schwierigkeit war die gleichmäßige Lagerung der Katzen. Hier traten kleine Unterschiede auf, welche die Ausbreitung der Phenol-Glycerin-Lösung und damit die Genauigkeit der Meßergebnisse hätte beeinflussen können.

Die Reizüberprüfungen, die nach den Probeentnahmen vorgenommen wurden, zeigten, daß die linken dorsalen Rückenmarkswurzeln fast genau so stark in ihrer Nervenleitfähigkeit beeinflußt waren wie die rechten, obwohl auf der rechten Seite injiziert worden war. Daraus ergibt sich, daß sich die Phenol-Glycerin-Lösung trotz der Viskosität ausbreitet.

Bei der intrathekalen Applikation am Patienten tritt wahrscheinlich eine ähnlich große Verbreitung des Neurolytikums auf. Der Subarachnoidalraum ist zwar weiter, doch das relativ große Injektionsvolumen wird zu einer stärkeren Ausbreitung der Lösung führen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden bei 10 Katzen Phenolkonzentrationen nach intrathekalen Applikation bestimmt. Durch Reizung der dorsalen Wurzeln wurde anschließend die Impulsleitung überprüft.

Nach selbstentwickelter OP-Technik wurde die Laminektomie durchgeführt und eine 5-%ige, mit radioaktivem Kohlenstoff (^{14}C) markierte Phenol-Glycerin-Lösung injiziert. Nach 5 Minuten wurden im Bereich der benachbarten Segmente Liquorproben von je 5 Mikroliter entnommen und die Phenolkonzentrationen mit einem Szintillator bestimmt.

Zwei Segmente cranial und caudal der Injektionsstelle konnten noch Phenolkonzentrationen von 0,02 bis 0,14 % festgestellt werden. Die Konzentrationen fielen von Segment zu Segment kontinuierlich ab.

Die Überprüfung der Impulsleitung an den dorsalen Wurzeln zeigte, daß selbst geringe Phenolkonzentrationen Störungen der Reizleitung zu verursachen scheinen.

Da außer an dem Injektionssegment auch an benachbarten Segmenten neurolytisch-wirksame Phenolkonzentrationen gemessen wurden, wird diskutiert, inwieweit die beim Menschen beobachteten Nebenwirkungen bei der intrathekalen Injektion auf diese Ausbreitung des Phenols zurückzuführen sind.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAAR, H.A., H.U. Gerbershagen und H. Kreuscher:
Schmerztherapie. Die intrathekale Applikation von
Alkohol zur symptomatischen Behandlung segmental
begrenzter Schmerzen.
Fortschr. Med., 25, (1971) 937
2. BAXTER, D.W. und V. Schacherl:
Experimental studies on the morphological changes
produced by intrathecal phenol.
Canad. Med. Ass. , 86, (1962) 1200
3. BERRY, K. und J. Olszewski:
Pathology of intrathecal phenol injection in man
Neurology, 13, (1963) 152
4. BONICA, J.J.:
The management of pain
Philadelphia 1953
5. BROWN, A.S.:
Treatment of intractable pain by subarachnoid injection
of carbolic acid
Lancet 2, (1958) 975
6. DOGLIOTTI, A.M.:
Indikationen und Resultate der subarachnoidalen Alko-
holisation der Rückenmarkswurzeln.
Wiener Med. Wschr. 93, (1943) 295
7. EICHHORN, O.:
Bemerkungen zur Strömung und Resorption des spinalen
Liquors.
Symposium über den Liquor cerebrospinalis, Wien 1965
Hrsg: F. Seitelberger
Wien 1966, 75
8. GENTIL, F. et al.:
Pain relief in cancerous patients by the use of phenol
solution.
Acta Un., Int. Cancer, 19, (1963) 982

9. GERBERSHAGEN, H.U. und H. Kreuscher:
Die Behandlung schwerer Schmerzzustände bei Neoplasmen mit permanenten Nervenblockaden.
Rheinlandpfälzisches Ärzteblatt, (1971) 536
10. GERBERSHAGEN, H.U.:
Therapeutische Spinal- und Periduralanaesthesien
Anaesthesie und Wiederbelebung, 73 (1973) 18
11. GERBERSHAGEN, H.U., H.A. Baar und H. Kreuscher:
Langzeitnervenblockaden zur Behandlung schwerer Schmerzzustände.
I. Die intrathecale Injektion von Neurolytica.
Anaesthesist, 21, (1972) 112
12. GOLLER, H.:
Vergleichende Rückenmarkstopographie unserer Haustiere
Tierärztl. Umsch., 4, (1958) 107
13. GORDON, R.A. and A.B. Goll:
Intrathecal phenol block in treatment of intractable pain of malignant disease
Canad. Anaesth. Soc. J., 10, (1963) 357
14. GREITZ, T.:
Selective nerve root blocking with phenol under myelographic control
Invest. Radiol., 1, (1966) 257
15. IGGO, A., and E.G. Walsh:
Selective block of small fibres in the spinal roots by phenol
Brain, 83, (1960) 701
16. JACOBS, R.G. and W.S. Howland:
A comparison of intrathecal alcohol and phenol
J. Ky. Med. Ass., 64, (1966) 408
17. JOEST, E.:
Handbuch der speziellen Pathologie der Haustiere
3. Aufl., Berlin 1967
18. KATZ, J., L.K. Knott and D.J. Feldmann:
Brachial plexus infiltration with dilute phenol solution in the management of upper extremity spasticity
Anesthesiology, 27, (1966) 87

19. KELLY, R.P. and P.C. Gantier-Smith:
Intrathecal phenol in the treatment of reflex spasm
and spasticity
Lancet, II, (1959) 1102
20. KENNEDY, W.F. Jr. and T.T. Akamatsu:
Subarachnoid block with phenol-glycerine for the relief
of intractable pain
Anesthesiology, 24, (1963) 584
21. KILLIAN, H.:
Lokalanaesthesie und Lokalanaesthetika
Stuttgart 1959
22. KOLLER, S.:
Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer
Zahlen
4. Auflage, Darmstadt 1969
23. KOPPANG, K.:
Intrathecal phenol in the treatment of spastic condi-
tions
Acta Neurol. Scand., 38, (1962) Suppl. 3, 63
24. LIVERSEDGE, L.A. and R.M. Maher:
Use of phenol in relief of spasticity
Brit. Med. J., 2, (1960) 31
25. LOURIE, H. und P. Vanasupa:
Comments on the use of intraspinal phenol pantopaque
for relief of pain and spasticity
J. Neurosurg. 20, (1963) 60
26. MAHER, R.M.:
Relief of pain in incurable cancer
Lancet, I, (1955) 18
27. MAHER, R.M.:
Neuron selection in relief of pain:
Further experiences with intrathecal injections
Lancet, I, (1957) 16
28. MAHER, R.M.:
Further experiences with intrathecal and subdural phenol:
observations in two forms of pain
Lancet, I, (1960) 895

29. MARK, V.H. et al.:
Intrathecal use of phenol for relief of chronic severe pain
New Engl. J. Med., 267, (1962) 589
30. MATSUKU, M., Y Kato and K. Ichiyaniagi:
Progressive changes in the concentration of ethyl alcohol in the human and canine subarachnoid spaces.
Anesthesiology., 36, (1972) 617
31. NATHAN, P.W. and G. Scott:
Intrathecal phenol for intractable pain:
Safety and dangers of the method.
Lancet, I, (1958) 76
32. NATHAN, P.W.:
Intrathecal phenol to relieve spasticity in paraplegia
Lancet, II, (1959) 1099
33. NATHAN, P.W. and T.A. Sears:
Effects of phenol on nervous conduction
J. Physiol., 150, (1960) 565
34. NATHAN, P.W. and T.A. Sears:
Susceptibility of nerve fibres to analgesics
Anaesthesia, 18, (1963) 467
35. NATHAN, P.W.:
Chemical rhizotomy for relief of spasticity in ambulant patients
Brit. Med. J., 1, (1965) 1096
36. NATHAN, P.W., T.A. Sears and M. C. Smith:
Effects of phenol solutions on the nerve roots of the cat: An electrophysiological and histological study
J. Neurol. Sci. 2, (1965) 7
37. NATHAN, P.W.:
Treatment of intractable pain by chemical rhizotomy with phenol solution
Curr. Med. Drugs. 5, (1965) 23
38. PEDERSEN, E. and P. Juul-Jensen:
Intrathecal phenol in the treatment of spasticity
Acta Neurol. Scand., 38, (1962) Suppl. 3, 69

39. PEDERSEN, E. and P. Juul-Jensen:
Treatment of spasticity by subarachnoid phenol glycerol
Neurol., 15, (1965) 256
40. SCHORMANN, H.T.:
Die Topographie des Rückenmarks bei der Katze
Med. vet. Diss. Hannover 1951
41. SMITH, M.C.:
Histological findings following intrathecal injections
of phenol solutions for relief of pain
Brit. J. Anaesth., 36, (1964) 387
42. SCHWIEGK, E. und F. Turba:
Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik
und Therapie
Berlin 1961
43. STEWART, W.A. and H. Lourie:
An experimental evaluation of the effects of subarachnoid
injection of phenol pantopaque in cats. A histological
study
J. Neurosurg. 20, (1963) 64
44. TANK, T.M., D.F. Dohn and W.J. Gardner:
Intrathecal injections alcohol or phenol for relief of
intractable pain
Cleveland Clin. Quart., 30, (1963) 111
45. WESTHUES, M. and R. Fritsch:
Die Narkose der Tiere
Band 2, Berlin 1960
46. WILKINSON, H.A., V. H. Mark and J.C. White:
Further experiences with intrathecal phenol for relief
of pain
J. Chron. Dis., 17, (1964) 1055

VIII. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abbildungen: -----	Seite:
1. Laminektomie mit Diamantscheibe	19
2. Injektion der Phenol-Glycerin-Lösung	21
3. Injektion der Phenol-Glycerin-Lösung (Schema)	22
4. Reizung der dorsalen Wurzeln (Schema)	28
5. Schema der Phenolkonzentration	37
6. Reizergebnisse bei Versuchstier Nr. 2	38
Tabellen: -----	
1. Phenolkonzentrationen an den cranialen Segmenten	34
2. Phenolkonzentrationen an den caudalen Seg- menten	35
3. Phenolkonzentrationen bei den Versuchstie- ren Nr. 9 und 10	36
4. Reizantworten 15 Minuten nach der Phenol- injektion	39
5. Reizantworten 75 Minuten nach der Phenol- injektion	40

Besonders dankbar bin ich Herrn Professor Dr. R. FREY für die Überlassung des Themas und Herrn Professor Dr. H.U. GERBERSHAGEN sowie Herrn Dr. H.A. BAAR für die zahlreichen Hinweise und Anregungen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. J. BERGER für die Beratung in den statistischen Fragen.

LEBENS LAUF

Am 21. September 1948 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Albert Pietsch und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Berger in Ober-Roden geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Ober-Roden. Anschließend wechselte ich auf die Goethe-Schule in Dieburg. Hier absolvierte ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums. Nach dem Abitur 1967 wurde ich zum Wehrdienst bei der Bundeswehr einberufen. Im Sommersemester 1969 immatrikulierte ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz um Zahnmedizin zu studieren. Im Frühjahr 1970 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommer 1971 die zahnärztliche Vorprüfung. Seit dem Wintersemester 1971/72 besuche ich erfolgreich die klinischen Kurse und Vorlesungen in Mainz.

